(19) Japan Patent Office (JP)
(12) Unexamined Patent Publication Bulletin (A)

(11) Patent Application Laid-Open Disclosure Number:
S57-42616

(51) Int. Cl.[3] Identification Code JPO File No.
A 61 K 9/48 7057-4C
//A 61 K 31/12
37/54

(43) Publication Date: March 10, 1982
No. of Inventions: 2
Request for Examination: Not yet requested.
(11 pages total)

(54) Absorption Improved Ubiquinone Formulation

(21) Application number: Patent Filing No. S55-118135
(22) Filing date: August 27, 1980

(71) Applicant: Furointo Sangyo, KK
14-2 Takadanobaba 2-chome, Shinjuku-ku, Tokyo
(72) Inventor: Shimesu MOTOYAMA
c/o Furointo Sangyo, KK
14-2 Takadanobaba 2-chome, Shinjuku-ku, Tokyo
(72) Inventor: Satoru SATO
c/o Furointo Sangyo, KK
14-2 Takadanobaba 2-chome, Shinjuku-ku, Tokyo
(72) Inventor: Seiichi UMEDA
c/o Furointo Sangyo, KK
14-2 Takadanobaba 2-chome, Shinjuku-ku, Tokyo
(72) Inventor: Hirotsune YASUMI
c/o Furointo Sangyo, KK
14-2 Takadanobaba 2-chome, Shinjuku-ku, Tokyo
(74) Agent: Masao HORI, Patent Attorney

Continues on last page

SPECIFICATION

1. Title of the Invention

Absorption Improved Ubiquinone Formulation

2. Scope of Patent Claims

(1) An absorption improved ubiquinone formulation comprising an oil dispersion of ubiquinone that is encapsulated.

(2) The absorption improved ubiquinone formulation of claim 1, wherein size of the capsule is less than or equal to 3 mm.

(3) An absorption improved ubiquinone formulation comprising in each formulation unit, an oil dispersion of ubiquinone that is encapsulated, and a digestive enzyme group including a digestive enzyme.

3. Detailed Description of the Invention

The present first and second inventions relate to ubiquinone formulations having improved absorption. More specifically, the first invention relates to an oral ubiquinone formulation formed by filling a capsule having a size less than or equal to 3 mm with a dispersion of ubiquinone in an oil. The second invention relates to an oral ~~ubidecarenone~~ ubiquinone formulation having in each formulation unit an encapsulated dispersion of ubiquinone in oil and an enzyme group including a digestive enzyme.

The above described oil indicates an oil-fat, lipid, wax, refined oil, mineral oil, or mixture of such oils. This oil is a substance that is insoluble or poorly soluble in water. Most such oil substances are liquids at room temperature like plant oils (glycerides), refined plant oils, and liquid paraffin. However, some such oils are solids at room temperature, as exemplified by waxes, lard, and beef tallow. However, this oil is preferably a liquid at room temperature from the standpoint of production of the present formulation and for absorption within the digestive

tract. The inventors of the present invention discovered that ubiquinone was particularly soluble in carvone, which is a liquid at room temperature.

Carvone is present as l-carvone in spearmint oil and peppermint oil extracted from plants of the family Lamiaceae. Alternatively, carvone is present as d-carvone in caraway seed oil extracted from plants of the family Apiaceae. The chemical formula for carvone is $C_{10}H_{14}O$, and this compound is a light yellowish or colorless liquid with an aroma similar to spearmint oil. The specific gravity is 0.960 (25/25°C), the boiling point is 230°C, the ignition point is 92°C, and this compound is soluble in alcohol, ether, and chloroform. This compound is insoluble in water. Carvone is particularly preferred as the dispersant medium of the present first and second inventions since ubiquinone is highly soluble in carvone. Carvone-containing refined oils such as peppermint oil, spearmint oil, or the like readily dissolve ubiquinone and thus are preferred as dispersion media.

The above mentioned "dispersion of ubiquinone in oil" is taken to mean a ~~molecular particle~~ molecular dispersion and / or fine particulate dispersion of the ubiquinone in the oil.

From the standpoint of absorption of ubiquinone by the digestive tract, the dispersion is preferably in the molecular state (i.e. dissolved state). If dispersion of the ubiquinone in the oil is slow at room temperature, the mixture is quickly dissolved by heating. In this case, part of the dissolved ubiquinone will unavoidably precipitate out at room temperature or below.

The above mentioned encapsulation is taken to mean filling of a normal sheathed capsule, soft capsule, or seamless capsule. In this case, in addition to gelatin as the main material of the capsule, other water soluble polymeric substances can be used as the capsule material. Moreover, this encapsulation can be micro-encapsulation.

The meaning of the above mentioned "including in each formulation unit" is taken to mean coexistence of the capsule and the enzyme group in each formulation unit (i.e. if the formulation is a pill, then the formulation units are each pill; and if the formulation is a capsule, then the formulation units are each capsule). However, caution is required such that the ubiquinone itself doesn't directly contact the enzyme group. Specifically, ubiquinone may be dispersed in oil and then this dispersion may be encapsulated, followed by coating of the surface of the capsule by the enzyme group. The resultant surface may be further coated. Alternatively, the ubiquinone may be dispersed in oil, and this dispersion may be encapsulated to form seamless mini-capsules or microcapsules, and such capsules may be blended with an enzyme group power agent in a hard gelatin capsule (sheathed capsule) to produce filled capsules.

Moreover, the above mentioned digestion enzyme is an enzyme that has the ability to digest food within the digestive tract, as exemplified by pepsins, trypsins, amylases, lipases, or the like. Although digestive fluids including digestion enzymes are excreted from the stomach, pancreas, and intestines, the strongest digestive fluid is pancreatic fluid. Generally digestive enzymes are classified according to the production source as animal-derived enzymes, plant-derived enzymes, or microorganism-derived enzymes. Furthermore, a representative pharmaceutical agent of an enzyme group including the above described digestive enzymes is the animal-derived enzyme pancreatin. This enzyme group is most preferred as the "enzyme group including a digestive enzyme" of the present second invention. Pancreatin includes enzymes such as amylases, proteases, lipases, or the like.

The object of the present first and second inventions is to provide a novel ubiquinone formulation that has high bioavailability and particularly good absorption in the digestive tract, and that has a large area under the curve (AUC) of concentration in the blood.

As made clear by the examples of the present first invention explained below, the effect of the present first invention is due the large AUC and a marked increase in bioavailability of ubiquinones. Moreover, the effect of the present second invention is a great increase in the effect of the first invention due to coexistence of the enzyme group including a digestive enzyme with the formulation of the present first invention.

Although the reasons for the effects of the present first and second inventions are not necessarily clear, it is possible to consider reasons such as those mentioned below.

When a pharmaceutical agent having poor solubility in water is absorbed into the body from the digestive tract or the like, and when there are multiple forms of the pharmaceutical agent as a crystalline substance, it is a previously known fact that absorption generally is fastest for the form that has the lowest melting point and is faster for the amorphous form than for a crystalline form.

Moreover, the grains of the pharmaceutical agent are thought to preferably be as small as possible for good absorption, and a molecular dispersion is considered to be theoretically the most preferred form.

Since ubiquinone is insoluble in water, the formulation is preferably made while taking the above described considerations into account in order to improve absorption from the digestive tract or the like. The inventors of the present invention previously discovered two or three inventions as methods for production of an ubidecarenone (one type of ubiquinone) formulation that has good absorption. Applications for patents for such inventions were previously filed by the applicant of the present invention as Patent Application No. S54-75774 and Patent Application No. S55-70104.

On the other hand, two patent applications relating to ubiquinone have been disclosed recently, i.e. Unexamined Laid-open Patent Application No. S52-136912 and Unexamined Laid-open Patent Application No. S52-136911. The object of the former is the prevention of misdistribution of a pharmaceutical agent and relates to a pharmaceutical agent that blends in a pharmaceutical agent a higher fatty acid ester having a melting point above that of the pharmaceutical agent (of which CoQ_{10} is a type), which has an isoprenoid side chain and is a solid at room temperature, and thus the former is not related to improvement of absorption of a pharmaceutical agent. The later is a solid formulation manufactured by normal formulation means by blending into ubidecarenone a specific amount of hydroxypropyl cellulose (HPC). Thus even though these inventions are related to absorption of ubidecarenone, since the above described two inventions improve the ability to distribute fine particles in water, the present first and second inventions are entirely different inventions from the above described two inventions.

The inventors of the present invention recently discovered that an encapsulated molecular or fine particulate dispersion of ubiquinone had a marked AUC after oral administration and that bioavailability was equivalent or better than that of the inventions of the above described patent applications. The inventors of the present invention discovered that the effect was further increased by setting capsule size to less than or equal to 3 mm, thereby attaining the present first invention.

The reason that the formulation of the present first invention has high bioavailability is thought to be that, due to high compatibility between ubiquinone and the oil, the ubiquinone readily forms a molecular dispersion (solution) and / or fine particulate dispersion in the oil. It is thought that the oil dispersion of ubiquinone is emulsified by the effect of gastric fluid, pancreatic fluid, or the like in the intestines, and forms a colloid so that absorption of ubiquinone is promoted.

Furthermore, it has been previously thought that absorption of a pharmaceutical agent is promoted by dissolution or dispersion of the pharmaceutical in oil, and such pharmaceutical agents have been commercially marketed. However, this type of formulation is only suitable for some pharmaceutical agents. Moreover, an invention has recently been disclosed as Unexamined Laid-open Patent Application No. S54-98318, entitled "Formulation capable of high internal absorption for a difficult-absorb drug." Since this method only substantially applies to a hormone agent, this is a formulation that is characterized as a solution of a microcrystalline suspension of a long chain fatty acid fraction glyceride. There is no disclosure of obtaining of a formulation of a general pharmaceutical agent capable of high absorption when dispersed in the long chain fatty acid fraction glyceride. Therefore an ubiquinone formulation having improved absorption and formed by encapsulation of an ubiquinone dispersed in oil would not be an invention readily obtained based on earlier technology. There is no suggestion of such based on known facts such as those mentioned above. However, it wouldn't be easy to select ubiquinone from among the countless number of pharmaceutical agents and to check the effect of such selection. Moreover, since this effect is remarkable, it is not possible to deny the patentability of the present first invention.

Furthermore, the fact that the effect of the present first invention is particularly excellent when the size of the capsule is less than or equal to 3 mm should be truly surprising. This fact can't necessarily be readily explained based on any theory. However, a relatively simple understanding is possible as explained below.

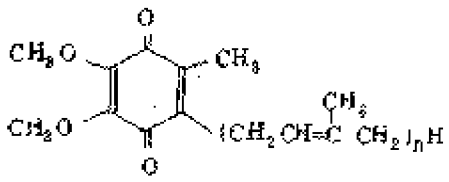
That is to say, surface tension of an oil is generally high, and mechanical dispersion is required in order to finally emulsify the oil in the digestive tract. The orally administered oil in the stomach and intestines is subjected to agitation action by the stomach and intestines and is dispersed. However, this agitation action is

extremely weak in comparison to mechanical agitation. As a result, when a rather large amount of dietary oil is orally administered to a human, most of the oil is excreted without being digested. Therefore if an oil dispersion of a pharmaceutical agent is packed in a capsule and is used as a formulation, the oil is dispersed beforehand, surface area of the oil becomes increased, and this is thought to contribute to proper emulsification of the oil even though the agitation function of the stomach and intestines is weak. The inventors of the present invention discovered in practice that there is a marked effect particularly when a capsule is used that has a size less than or equal to 3 mm.

Furthermore, for a given amount of oil, the surface area greatly increases as the size of the droplets of the oil decreases and the oil becomes more readily digested. The above described reasoning can also be readily understood from the standpoint of such ready digestion.

According to the present second invention, a digestive enzyme group including a digestive enzyme coexists, and thus the emulsification of the oil is further accelerated. It is thought as a result that a bioavailability is displayed that is at least as high as that of the first invention.

Ubiquinone is called coenzyme Q, acts like vitamin E, and is present in plant derived oils, beans, fish, eggs, or the like. When ubiquinone is expressed as CoQ, the count (n) of the unit isoprenoid chain is appended to be expressed as $CoQ_{(n)}$. The chemical structure is listed below.



(where n = 1 to 10)

Forms of $CoQ_{(n)}$ where the n count is high are usually an orange-yellow colored crystal or powder, but some forms are orange-yellow colored liquids. This compound is nearly insoluble in water but is soluble in non-polar solvents.

CoQ_{10} (ubidecarenone) is generally used as a pharmacological product and is a drug that is effective for improvement of angina pain of patients with congestive heart failure. This compound has a melting point of about 48°C and is rather poorly soluble in benzene and chloroform. This compound is nearly insoluble in water and methanol. This compound is normally orally administered as a hard capsule, a pill, or as a powder. There are numerous commercial products, including NEUQUINON capsules and pills (tradename of Eisai), INOKITEN capsules and power (tradename of Nippon Chemiphar Co., Ltd.), ubiquinone capsules (Tobishi Pharmaceutical Co., Ltd.), or the like. However, each of these formulations is a mixture with a powder or crystalline expedient or is a formulation produced by dissolving in a low boiling point organic solvent and then absorbing the solution on an expedient.

The gist of the production method of the present invention will be explained next.

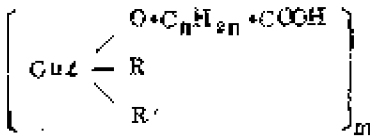
~~Ubidecarenone~~ Ubiquinone is added to an oil, such as an edible oil, and is stirred and dispersed. If the oil is a solid at room temperature (e.g. lard), then the oil is heated and liquefied, and the ~~ubidecarenone~~ ubiquinone is added, the mixture is stirred, and dispersed. Next, the dispersion system formed in this manner is encapsulated by the normal soft capsule method or the micro-encapsulation method to produce the formulation of the present first invention.

In order to fill a seamless capsule, for example, a GLOBEX MARK II capsule coater (manufactured by GLOBEX International Ltd of the Netherlands., handled by Mutual Trading Corp., Tenroku Hankyu building, 7-1-10 , Tenjimbashi, Oyodo-ku, Osaka-shi) is used, and an aqueous solution of gelatin is used as the coating solution, as shown in FIG. 1. The filling operation will be explained while referring to FIG. 1. The previously described dispersion system (~~ubidecarenone~~ ubiquinone dispersed in an oil) and a heated aqueous solution of gelatin are loaded in the previously mentioned GLOBEX capsule coater, and spherical gelatin capsules encapsulating the dispersion liquid are dropped into cooled oil (5) while synchronizing a pulsating pump (4) and a cutoff valve (6). The capsules and the circulating oil are both carried above a screen (8), and the capsules are collected in a receiving vessel (9) after separation from the oil. If the dispersion medium of the dispersion system is a solid such as beef tallow or lard, the same type of processing is used while heating the dispersion system to form a liquid.

It is also possible to use a polymeric substance other than gelatin as the capsule material for the above described type of capsule formation. It is also possible to use as the polymeric substance a coating agent for drug products such as hydroxypropylmethyl cellulose, pullulan, gum Arabic, hydroxypropyl cellulose, polyvinyl

alcohol, polyvinyl pyrrolidone, casein, cellulose acetate phthalate, ethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose butylate, EUDRAGIT E (manufactured by West Germany-based Rohm & Hass GmbH), MPP (manufactured by Tanabe Pharma Corp.), AEA (manufactured by Sankyo Co., Ltd.), or the like.

Although the pharmaceutical of the present first invention produced in the above described manner can itself attain the effect of the pharmaceutical by oral administration, the effect of the pharmaceutical can be further increased by further coating the outer surface with an enteric coating containing an enzyme group including a digestive enzyme. A general enteric substance (i.e. a multi-acid group-containing polymer) is cited as the enteric substance used for the enteric coating. Multi-acid group-containing cellulose adducts are particularly suitable. Examples include hydroxypropylmethyl cellulose phthalate (HPMCP), cellulose acetate phthalate (CAP), and multi-acid group polymers having free carboxyl groups obtained by vinyl chain polymerization of methacrylic acid copolymers having the general formula (MPM-05), or the like.



During production of the formulation of the present second invention, for example, a capsule is produced using a dispersion system of ~~ubidecarenone~~ ubiquinone dispersed in oil in the same manner as the above described first invention. Then the formulation is produced by coating this capsule with the enzyme group including the digestion enzyme or by using the capsule to fill another capsule together with an enzyme group including a lipase. As mentioned previously, the enzyme group including a digestive enzyme is preferably pancreatin.

Although the oils used in the present first and second inventions were mentioned previously, specific examples of such oils will be further listed.

Plant derived oils are exemplified by sesame seed oil, canola oil, cotton seed oil, soybean oil, camellia oil, olive oil, coconut oil, and palm oil. Refined plant derived oils are exemplified by caraway seed oil, cinnamon oil, spearmint oil, peppermint oil, perilla oil, and eucalyptus oil. Animal derived oils are exemplified by fish oil, beef tallow, lard, and mutton suet. Lipids are exemplified by neutral fats, phospholipids, glycolipids, waxes, steroids, carotenoids, and terpenes. As mentioned previously, among these oils, carvone is a particularly preferred oil due to good solubility for ubiquinone and the property of dissolving an equal weight of ubiquinone at room temperature. Moreover, refined oils that contain carvone (such as peppermint oil, spearmint oil, or the like) are preferred for the present invention due to the ability to dissolve ubiquinone well. Dissolution is good for jojoba oil and eucalyptus oil, and thus these oils are also suitable oils.

Examples and test results thereof will be explained next. The present first invention and second invention will be explained concretely together with the results of such inventions.

Example 1

10 g of CoQ_{10} (ubidecarenone) powder was dissolved in a mixture of 150 g of soybean oil and 100 g of l-carvone. Separately, 100 g of gelatin and 35 g of gum Arabic powder were added to purified water and were gradually dissolved while heating to produce a gelatin solution. These two types of solutions were loaded in the GLOBEX MARK II capsule coater shown in FIG. 1, and 1 mm size seamless capsules were obtained using this equipment. The concentration of CoQ_{10} in this capsule was 5 percent by weight.

Example 2

The 1 mm diameter spherical capsules containing CoQ_{10} produced during Example 1 were used as nuclei (the core substance), and a centrifugal fluidized type coating granulator (manufactured by Furointo Sangyo, KK) was used to apply a 30 percent by weight coating of pancreatin (relative to the charged amount). Thereafter, an emetic coating was further applied on top of the pancreatin coating. The formulation of the emetic coating solution contained 8 parts of carboxy methylethyl cellulose (CMEC), 0.8 parts of triacetin, 45.2 parts of methylene chloride, and 46 parts of ethanol (where "parts" hereinafter means parts by weight). The amount of CMEC relative to the charged amount was about 20 parts by weight. The obtained formulation was suitable as an emetic formulation per the Association of Pharmacopoeia Admitted Drug Manufacture destructive test method, and this formulation changed little over time. The CoQ_{10} content of this formulation was 2.5 percent by weight.

Example 3

Using a centrifugal fluidized type coating granulator, the roughly 1 mm size pancreatin spherical granules where mixed with the spherical capsules containing CoQ_{10} produced during Example 1, and the mixture was used to fill hard capsules (200 mg of fill each). One capsule of this formulation included about 5 mg of CoQ_{10}.

Example 4

10 g of CoQ_{10} powder was dissolved in a mixture of 150 g of soybean oil and 100 g of l-carvone. Separately, 45 g of gelatin and 5 g of glycerin were dissolved in 50 parts of purified water while heating (preparation 1). Furthermore, 8 parts of methacrylate - methacrylic acid copolymer (MPM-05) was dissolved in 92 parts of 3 percent by weight sodium carbonate aqueous solution to prepare a solution (preparation 2).

The above described preparation 1 and preparation 2 solutions were mixed at a ratio of 95 to 5 (volume ratio), and a roughly 0.6 mm gelatin sheet was produced by the flat plate method using this mixture as a capsule base agent. 250 g of the previously prepared CoQ_{10} solution was poured into the indentations of this sheet, a separate gelatin sheet was applied, and a press was used to produce soft capsules of about 8 mm size. One of these capsules contained about 10 mg of CoQ_{10}.

Example 5

10 g of CoQ_{10} powder was dissolved in a mixture of 150 g of soybean oil and 100 g of l-carvone. While a gelatin aqueous solution (same as that of Example 1) was held at about 40°C, a GLOBEX MARK II capsule coater was used to produce spherical seamless mini-capsules of 2.8 mm size. The CoQ_{10} content in this formulation was 5 percent by weight.

In order to determine the effect of the above described examples, these example formulation were orally administered consecutively for 5 days to beagle dogs at a dose of 100 mg/kg/day, and the concentration is blood after the final dose was measured over time. CoQ_{10} raw material powder was used as a control (control 1). According to the method described in Example 5 of Unexamined Laid-open Patent Application No. S52-136911, 3 g of CoQ_{10} and 3 g of hydroxypropyl cellulose (HPC) were dissolved in 30 mL of ethanol, and this solution was adsorbed on 94 g of lactose. This mixture was then granulated using a 20 mesh screen, and was dried for 3 hours at 50°C. The resultant formulation was used as control 2.

Results are shown in the following Table 1 and in FIG. 2.

Table 1. Concentration in blood (μg/mL) of CoQ_{10} versus elapsed time (hours) after final dose.

Elapsed time	0	2	4	6	8	12	24
Example 1	0.964	1.982	3.899	3.521	2.912	2.625	1.918
Example 2	0.811	2.541	4.695	4.502	4.201	3.917	3.042
Example 3	0.971	2.802	4.561	4.290	4.111	3.853	2.984
Example 4	0.955	1.592	3.202	3.091	2.176	1.502	1.031
Example 5	0.969	1.804	3.651	3.401	2.633	2.409	1.657
Control 1	0.305	0.494	0.471	0.435	0.419	0.475	0.291
Control 2	0.998	1.126	2.156	2.090	0.881	0.750	0.800

Example 6

10 g of CoQ_{10} powder was dissolved in 200 g of refined cottonseed oil and 50 g of refined cinnamon oil. While this solution and the same gelatin aqueous solution as that used in Example 1 were held at 40°C, a GLOBEX MARK II capsule coater was used to produce 2.0 mm size spherical seamless mini-capsules. The concentration of CoQ_{10} in these capsules was about 5 percent by weight.

Example 7

10 g of CoQ_{10} powder was dissolved in 100 g of refined jojoba oil and 150 g of refined sesame seed oil. While this solution and the same gelatin aqueous solution as that used in Example 1 were held at 40°C, a GLOBEX MARK II capsule coater was used to produce 1.5 mm size spherical seamless mini-capsules. The concentration of CoQ_{10} in these capsules was about 5 percent by weight. These CoQ_{10}-containing spherical seamless capsules were mixed with the pancreatin granules produced during Example 3, and 200 mg each of this mixture was used to fill hard capsules. Each of these capsules contained about 5 mg of CoQ_{10}.

As made clear by the plots of concentrations in blood of FIG. 2, the cases of the example groups of the present invention were found to have a higher AUC (area under the curve of the concentration in blood) than the controls. Moreover, among the example groups, according to the finally indicated AUC values of Table 2, a roughly 1.5 fold difference was seen between Example 1 (1 mm size) and Example 4 (about 8 mm size), which had different sizes. Also, a roughly 1.4 fold difference was seen between Example 5 (2.8 mm size) and Example 4.

Moreover, no significant difference in AUC was seen between Example 1 and Example 5.

Example groups 1, 4, and 5 used the same preparations, and these were absorption tests for CoQ_{10} using preparations that had different sizes. The significant differences between these absorption tests are thus considered to be related to the ability to absorb according to differences in capsule size and the surface area for the same volume.

According the particle range capable of molding in the flat plate or rotary method (conventional methods for preparation of soft capsules), capsule size is often typically about 7 to 8 mm. Therefore most products have been about this size. As described in the examples, capsules of sizes less than or equal to 3 mm can be readily produced by use of the micro-capsule method or the drip method type seamless capsule method developed in recent years.

Next, significant differences were found between Examples 1, 2, and 3 based on the plots of concentrations in blood. Moreover, a roughly 1.4 fold difference was found, as shown in Table 2, between Example 1 and Example 2.

The significant difference between Example 1 and Example 2 is thought to have been brought about by the presence or absence of the added enzyme group. This result is thought to be due to promotion of absorption of CoQ_{10} in the intestines by the enzyme group.

Table 2. Concentration in blood, area under the curve, AUC.

Example 1	122.2
Example 2	173.4
Example 3	171.7
Example 4	82.8
Example 5	113.2
Control 1	19.5
Control 2	49.8

4. Brief Description of the Drawings

FIG. 1 is an explanatory drawing of the of the seamless mini-capsule using the GLOBEX MARK II capsule coater.

1 … filling material (liquid)
2 … gelatin solution
2' … automatic adjustment valve
3 … gelatin solution
4 … pulsation pump
5 … cooling oil
6 … cutoff valve
7 … cooling apparatus, filter, and pump
8 … screen
9 … capsule receiver

FIG. 2 is a graph showing the concentration in blood of CoQ_{10} over time after administration to beagle dogs of the formulations of Examples 1 through 5 and Controls 1 and 2.

Agent: Masao HORI, Attorney

FIG. 1

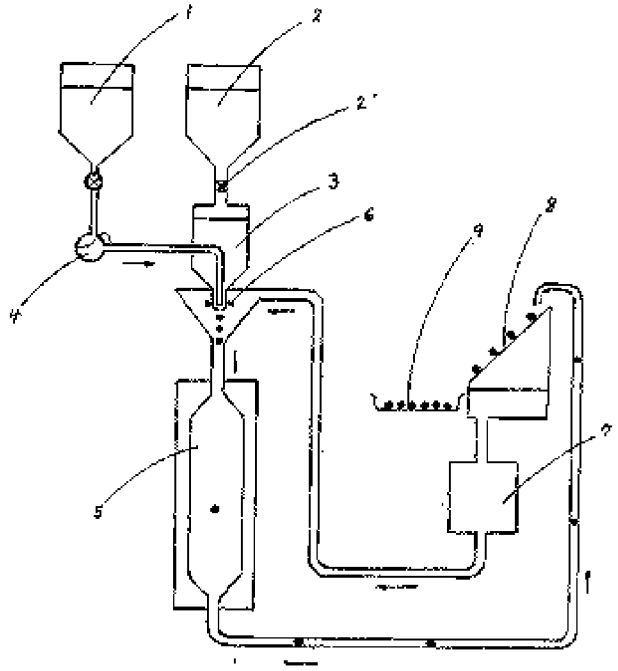
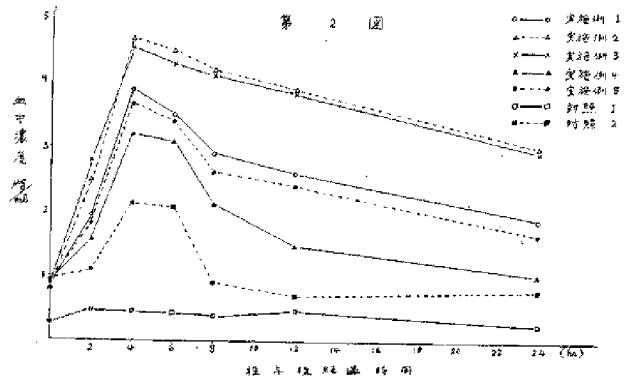


FIG. 2



Embedded text from top to bottom:
Example 1
Example 2
Example 3
Example 4
Example 5
Control 1
Control 2
Concentration in blood (μg/mL)
Elapsed time after administration (hour)

Continuation of page 1:

(72) Inventor Emiko SUDO
c/o Furointo Sangyo, KK
14-2 Takadanobaba 2-chome, Shinjuku-ku, Tokyo
(72) Inventor: Takuichi TSUJINO
c/o Furointo Sangyo, KK
14-2 Takadanobaba 2-chome, Shinjuku-ku, Tokyo

Amendment of Proceedings (self originating)

January 15th, 1981

The Hon. Commissioner of the Patent Office:

1. Case Identification

Patent Application No. S55-118135

2. Title of the Invention: Absorption Improved Ubiquinone Formulation

3. Person Filing Amendment

Relationship to the Case: Patent Applicant

Furointo Sangyo, KK

14-2 Takadanobaba 2-chome, Shinjuku-ku, Tokyo

4. Agent

Attorney (7353) Masao HORI

5-9-11 Chuo, Nakano-ku, Tokyo 164

Phone no.: 03-381-0496

5. Subject of Amendment

"Detailed Description of the Invention" of the Specification

6. Content of the Amendments

(1) In lines 4 and 5 of page 2 of the Specification, erase "size less than or equal to 3 mm."

(2) Correct "furthermore, jojoba oil also…" of line 9 of page 18 of the same to read "furthermore, squalene, squalane, and jojoba oil also …"

(3) Correct "250 g" of line 7 of page 21 of the same to read "250 mg."

Amendment of Proceedings (self originating)

Honorable Commissioner of the Patent Office:
1. Case Identification
Patent Filing No. S55-118135
2. Title of the Invention: Absorption Improved Ubiquinone Formulation
3. Person Filing Amendment
Relationship to the Case: Patent Applicant
Furointo Sangyo, KK
14-2 Takadanobaba 2-chome, Shinjuku-ku, Tokyo
4. Agent
Attorney (7353) Masao HORI
5-9-11 Chuo Nakano-ku, Tokyo 164
Phone no.: 03-381-0496
5. Subject of Amendment
Specification and Figures
6. Content of the Amendment
The "Claims" are amended as per the separately attached paper.
The "Detailed Description of the Invention" is amended in the following manner.
(1) In lines 4 and 5 of page 2 of the Specification,
"this is used to fill capsules" is amended to read
"this is used to fill capsules having a size less than or equal to 3 mm." (Note: This amends the text at the same location amended on January 15 of 1981, thereby restoring the text to the form at the time of filing.)
(2) In lines 5 and 6 of page 6 of the Specification,
"… large area under the curve of blood concentration (AUC), and novel …" is amended to read
"… good crude lymph vessel absorption having a large area under the curve of blood concentration (AUC), novel …"
(3) In line 5 of page 7 of the Specification,
"… is thought that …" is amended to read
" … is thought that … Furthermore, transfer of a drug to the lymph vessels is different from transfer into the blood. Transfer to the lymph vessels is advantageous since the drug is not sent by the portal vein to the liver and is not metabolized in the liver."
(4) April 20th of 98 In line 10, page 10 of the Specification, remove
"case, present first invention …"
(5) In lines 12 and 13 of page 13 of the Specification, amend
"normal soft capsule method or …" to read
"the seamless capsule method mentioned next or the normal …"
(6) In line 14 of page 20 of the Specification, amend
"Example 4" to read
"Comparative Example 1."
(7) In line 12 of page 21 of the Specification, amend
"Example 5" to read
"Example 4."
(8) In the left-most column of Table 1 of page 23 of the Specification, amend
"Example 4" to read
"Comparative Example 1."
(9) In the left-most column of the same Table 1, amend
"Example 5" to read
" Example 4."
(10) In the 8th line from the bottom of page 23 of the Specification, amend
"Example 6" to read
"Example 5."
(11) In the 1st line of page 24 of the Specification, amend
"Example 7" to read
"Example 6."
(12) In the 19th line of page 24 of the Specification, amend
"Example 4" to read
"Comparative Example 1."
(13) In the 20th line of page 24 of the Specification, amend
"Example 5" to read
"Example 4."
(14) In the 1st line of page 25 of the Specification, amend "Example 4" to read "Comparative Example 1." Also in the 2nd line, amend "Example 5" to read "Example 4."
(15) In the 4th line of page 25 of the Specification, amend

"example groups 1, 4, and 5 …" to read "Examples 1 and 4 and Comparative Example 1 …"

(16) In the left column of Table 2 of page 26 of the Specification, amend "Example 4" to read "Comparative Example 1."

(17) In the left column of the same Table 2, amend "Example 5" to read "Example 4."

The "Brief Description of the Drawings" is amended in the following manner.

In the 5th line of page 27 of the Specification, "Examples 1 through 5 and …" is amended to read "Examples 1 through 4, Comparative Example 1, and …"

The drawings are amended as per the separately attached FIG. 2.

Claims

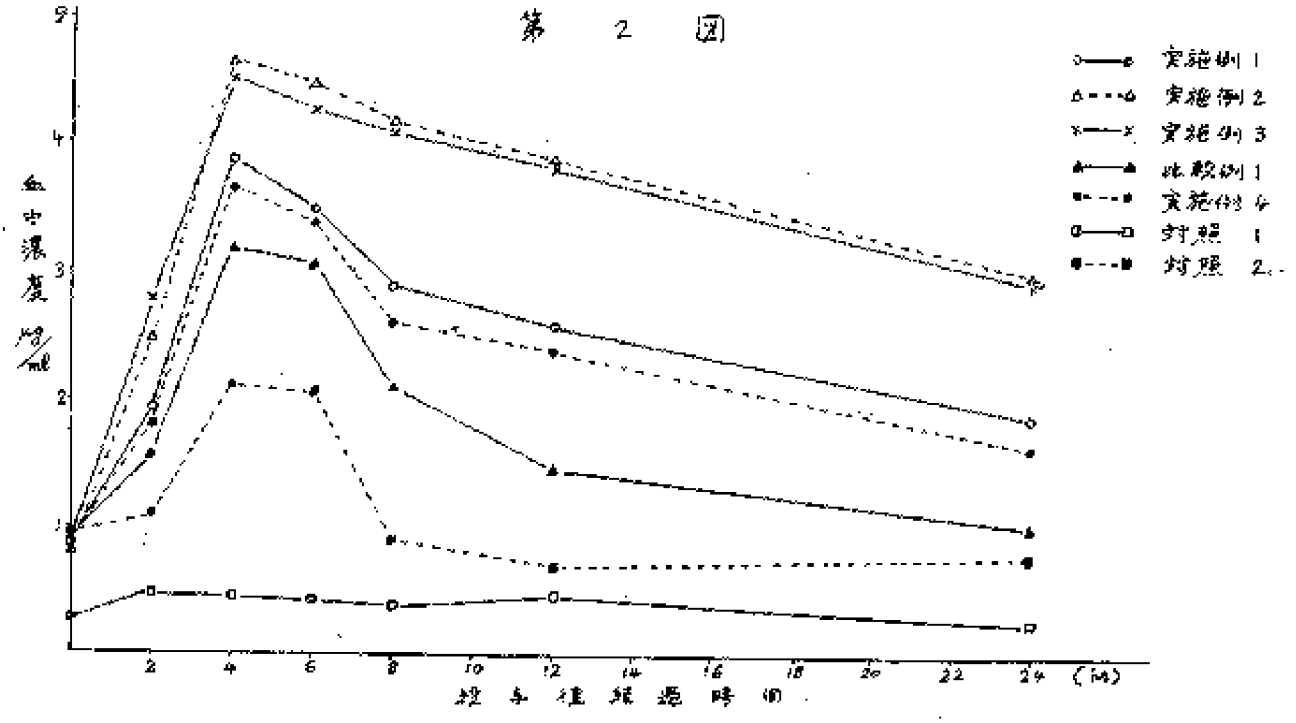
(1) An absorption improved ubiquinone formulation comprising an oil dispersion of ubiquinone that is encapsulated with a capsule size less than or equal to 3 mm.

(2) An absorption improved ubiquinone formulation comprising in each formulation unit:

an oil dispersion of ubiquinone that is encapsulated,

and a digestive enzyme group including a digestive enzyme.

FIG. 2



Embedded text from top to bottom:
Example 1
Example 2
Example 3
Comparative Example 1
Example 4
Control 1
Control 2
Concentration in blood (μg/mL)
Elapsed time after administration (hour)

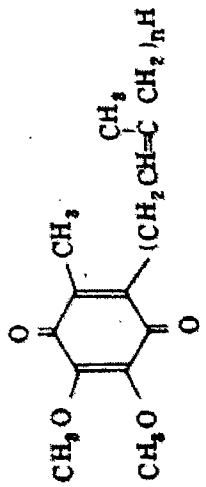
UBIQUINONE PHARMACEUTICAL HAVING IMPROVED ABSORPTION

Publication number: JP57042616
Publication date: 1982-03-10
Inventor: MOTOYAMA SHIMESU; SATOU SATORU; UMEDA SEIICHI; YASUMI HIROTSUNE; SUDOU EMIKO; TSUJINO TAKUICHI
Applicant: FREUNT IND CO LTD
Classification:
- international: ***A61K9/56; A61K9/48; A61K31/12;*** **A61K9/52; A61K9/48; A61K31/12;** (IPC1-7): A61K9/48; A61K31/12; A61K37/54
- European:
Application number: JP19800118135 19800827
Priority number(s): JP19800118135 19800827

Abstract of **JP57042616**

PURPOSE:A ubiquinone pharmaceutical, useful for improving angina pectoris, e.g. ischemic heart disease, having improved absorption in the body by the oral administration, prepared by dispersing the ubiquinone in an oil, and filling the resultant dispersion into capsules of particle diameter <=3mm., and having the vitamin E action.

CONSTITUTION:A ubiquinone expressed by the formula (n is an integer 1-10) is dispersed in an oil, preferably an essential oil, e.g. peppermit oil or spearmint oil, containing carvone, particularly the carvone, in the form of molecules and/or fine particles, and the resultant dispersion is then filled into capsules having a particle diameter <=3mm.. Alternatively, the ubiquinone is dispersed in the oil and filled into capsules. The resultant capsules and an enzymic group containing a digestive enzyme, preferably pancreatin, are incorporated into the respective pharmaceutical units. Thus, a ubiquinone pharmaceutical having good absorption particularly in digestive tracts, a large area (AUC) under the curve of concentration in blood after the oral administration, and high bioavailability and good lymphatic absorption is obtained.



⑲ 日本国特許庁（JP）　　⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報（A）　　昭57—42616

⑤1)Int. Cl.³	識別記号	庁内整理番号	⑬公開　昭和57年(1982) 3 月10日
A 61 K 9/48		7057—4C	発明の数　2
//A 61 K 31/12			審査請求　未請求
37/54			（全 11 頁）

⑤4吸収改善ユビキノン製剤

⑳特　　願　昭55—118135
㉒出　　願　昭55(1980) 8 月27日
⑦2発 明 者　本山示
東京都新宿区高田馬場 2 丁目14番.2 号フロイント産業株式会社内
⑦2発 明 者　佐藤哲
東京都新宿区高田馬場 2 丁目14番 2 号フロイント産業株式会社内
⑦2発 明 者　梅田誠一
東京都新宿区高田馬場 2 丁目14番 2 号フロイント産業株式会社内
⑦2発 明 者　八隅普恒
東京都新宿区高田馬場 2 丁目14番 2 号フロイント産業株式会社内
⑦1出 願 人　フロイント産業株式会社
東京都新宿区高田馬場 2 丁目14番 2 号
⑦4代 理 人　弁理士　堀正雄

最終頁に続く

明　細　書

1. 発明の名称　　吸収改善ユビキノン製剤

2. 特許請求の範囲

1　ユビキノンをアブラ類に分散せしめこれをカプセル化してなる吸収改善ユビキノン製剤。

2　カプセルの粒径が 3 ㎜以下である特許請求の範囲第 1 項記載の吸収改善ユビキノン製剤。

3　ユビキノンをアブラ類に分散せしめこれをカプセル化したものと消化酵素を含有する酵素群とを各製剤単位に組み込みてなる吸収改善ユビキノン製剤。

3. 発明の詳細な説明

本第 1 及第 2 発明は吸収の改善された経口ユビキノン製剤に関する。更に詳しくは第 1 発明はユビキノンをアブラ類に分散せしめこれを粒径 3 ㎜以下のカプセルに充填してなる吸収の改善された経口ユビキノン製剤に関し、第 2 発明はユビキノンをアブラ類に分散せしめこれをカプセル化したものと消化酵素を含有する酵素群とを各製剤単位に組み込みてなる吸収の改善された経口ユビ~~チカ~~キノン製剤に関する。

上記のアブラ類とは油脂、脂質（リポイド）、蠟、鉱油、若しくは精油又はこれらの混合物を意味し全て水に不溶又は難溶の物質である。このアブラ類には多くの植物油（グリセライド）、植物精油、流動パラフインの如く常温にて液状のものが含まれるが、又蠟、ラード、ヘットの如く常温にて固体のものも含まれる。本発明の製造面及び該製剤中のユビキノンの消化管内における吸収の面から上記のアブラ類は常温で液状のものが好ましい。本発明者は常温で液状の

カルボンがユビキノンを特によく溶解することを見出した。

カルボンはシンケイ科の植物より抽出されるスペアミント油及びペパーミント油中にl－カルボンとして存在し、又セリ科の植物より抽出されるキャラウエ油中にd－カルボンとして存在する。カルボンの化学式は$C_{10}H_{14}O$、淡黄色または無色の液体で、スペアミント油の様な匂いを有する。比重が0.960（25/25℃）、沸点が230℃、引火点92℃、アルコール、エーテル、クロロホルムに溶ける。水に不溶である。カルボンが本第1及第2発明の分散媒として特に好ましいがその理由は、カルボンがユビキノンに対して大きな溶解度を有するからである。カルボンを含有するペパーミント油、スペアミント油等の精油もユビキノンをよく溶かすので好ましい分散媒である。

前述の「ユビキノンをアブラ類に分散せしめたもの」とはユビキノンをアブラ類に分子状及び／又は微粒状に分散せしめたものを意味する。

この分散に関して、ユビキノンの消化管内における吸収の面からは分子状に分散（即ち溶解）したものが好ましい。なお常温でアブラ類に対しユビキノンの分散が遅い場合には加温すると速かに溶解する。この場合温度が常温迄低下すると溶解したユビキノンの一部が微粒状に析出することがあるがさしつかえない。

上記のカプセル化とは通常の鞘カプセル、ソフトカプセル又はシームレスミニカプセルに充填することを意味する。その場合カプセルの材料にはゼラチンを主体としたものの他水溶性高分子物質を主体としたものも使用出来る。又このカプセル化にはマイクロカプセル化も含まれる。

又上記の「各製剤単位に組み込み」の意味はカプセルと酵素群とを各製剤単位（製剤が錠剤であればその各錠剤が製剤単位であり、製剤がカプセル剤であればその各カプセルが製剤単位である。）中に併存さることである。但しユビキノン自身と酵素群とを直接接触させない様に配慮する要がある。具体的にはユビキノンをアブラ類に分散せしめ、これをカプセル化したものの表面に酵素群をコーテイングしてもよいし、又更にその表面をコーテイングしても良い。又ユビキノンをアブラ類に分散せしめ、これをシームレスミニカプセルやマイクロカプセルとし、このカプセルと酵素群の粉末剤をハードゼラチンカプセル（鞘カプセル）に混合して充填して製造することも出来る。

なお前記の消化酵素とは、消化管中において食品を消化する機能を有する酵素であつて、ペプシン、トリプシン、アミラーゼ、リパーゼ等がその代表的なものである。消化酵素を含有する消化液は胃、膵、腸から分秘されるが最も強力なのは膵液である。一般に消化酵素はこれを製造する起源別に動物性酵素、植物性酵素、微生物性酵素に分類される。なお前記の消化酵素を含む酵素群の代表的な薬剤は動物性酵素のパンクレアチンであり、これは本第2発明の「消化酵素を含む酵素群」として最も好ましいものである。パンクレアチンにはアミラーゼ、プロテアーゼ、リパーゼ等の酵素が含まれる。

本第1及び第2発明の目的は、消化管内において特に吸収の良好な、バイオアベイラビリテイの高い、血中濃度曲線下面積（ＡＵＣ）の大きな、新規のユビキノン製剤を提供するにある。

本第1発明の効果は後に説明する実施例で明らかな通り、内服した場合にＡＵＣが大きく、ユビキノンのバイオアベイラビリテイを著しく高める点にある。本第2発明の場合その効果は本第1発明の薬剤に消化酵素を含む酵素群を併存させることにより、その効果を一層確実に高める点にある。

本第1及び第2発明のこの様な効果が如何なる理由にもとづいてもたらされるかは必ずしも明らかでないが、その理由を次に述べる様に考えることが出来る。

一般に水に難溶性の薬剤が消化管内等から体内に吸収される場合、結晶物質で多形のある場合融点の最も低い形のものが速かに吸収され、

又結晶状態のものより無定形（amorphous）のものが吸収されやすいことは既知の事実である。又この場合薬剤の粒はこまかい程吸収が容易で理想的には分子分散しているのが最も好ましいと考えられている。

ユビキノンは水に不溶であるから、消化管内等からの吸収を良くする為には、上記の考え方にそつた製剤とするのが望ましい。本発明者等は既にこの考え方に従つて吸収の良好なユビデカレノン（ユビキノンの一種）製剤を製造する方法につき2～3の発明をしている。これらの発明は既に本出願人から特願昭54-75774、特願昭55-70104として出願されている。

一方、最近ユビキノンに関連して、2つの特許出願が開示されている。即ち、特開昭52-136912及び特開昭52-136911である。前者は、常温で固体のイソプレノイド側鎖を有する薬剤（CoQ_{10}はこれに属する）にその薬剤以上の融点を有する高級脂肪酸エステルを配合した薬剤に関し、薬剤の偏在化防止効果を目的とするもので、薬剤の吸収改善とは関係がない。後者はユビデカレノンに特定量のハイドロキシプロピルセルロース（HPC）を配合し常法の製剤手段によりつくられる固形製剤である。従つて、この発明はユビデカレノンの吸収と関係があるとしても、水中への微粒子分散性を良好にするもので本第1及び第2発明とは全く異る発明である。

本発明者等は最近ユビキノンをアブラ類に分子状分散及び又は微粒状に分散せしめたものをカプセル化した製剤が経口投与後のAUCが著しく大きく上記の出願の発明と同等又はそれ以上にバイオアベイラビリテイの高いものであることを見出し、且該カプセルの粒径を3㎜以下とすると、その効果が更に顕著に現れることを見出し本第1発明に到達した。

本第1発明の製剤が高いバイオアベイラビリテイを示す理由は、ユビキノンがアブラ類と親和性が高い為にユビキノンをアブラ類と混和すると容易にアブラ類中にユビキノンが分子状分散（溶解）及び／又は微粒状に分散する為と考えられる。実際にはユビキノンを分散したアブラ類が腸管内において胆汁や膵液等の作用により乳化され、コロイド状となり、ユビキノンの吸収を促進するものと考えられる。

なお従来から薬剤を油に溶解又は分散させると薬剤の吸収が助長されるという考えがあり、その様な製剤が市販されて来た。然しながらこの様な製剤は一部の薬剤にのみ適用されているに過ぎない。又最近公開された特開昭54-98318には「吸収困難な医薬の経腸的に高度に吸収可能な製剤及びその製法」なる名称の発明が開示されている。この発明は実質的にホルモン剤にのみ関するもので、長鎖脂肪酸の部分グリセリド中に溶解又は微結晶懸濁されていることを特徴とした製剤であつて、薬剤一般について長鎖脂肪酸の部分グリセリド中に分散させると高度に吸収可能な製剤が得られることを開示しているのではない。従つてユビキノンをアブラ類に分散せしめこれをカプセル化してなる吸収改善ユビキノン製剤は、先行技術を基にして容易に発明し得るものではない。何故なら、なる程上記の如き公知の事実から示唆される点なきにしもあらずかも知れない。然しながら、無数にある薬剤中からユビキノンを選びその効果を確認することは容易でない。又その効果が顕著であるから少くとも本第1発明の特許性が否定されることはあり得ない。

更に本第1発明においてカプセルの粒径を3㎜以下にした場合本第1発明の効果が特に優れていることは誠に驚くべきことである。この事実は如何なる理論にもとづくのかその解明必ずしも容易ではない。然しながら次に述べる様比較的に簡単に理解することが出来る。

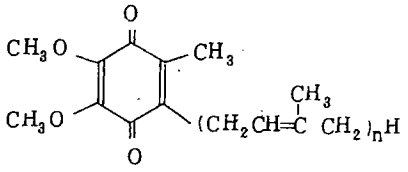
即ち、アブラ類は一般に表面張力が大きく消化管内に最終的に乳化する為には機械的に細分化することが必要である。この為に経口投与された油は胃及び腸において胃又は腸による撹拌作用を受けて細分化される。然しながらこの撹拌作用は機械による撹拌に比してきはめて弱い。

その為、食用の油でもこれをやゝまとまつた量そのまゝ経口投与すると、余り消化されずに糞中に排泄されることがしばしばみられる。従つて薬剤を分散したアブラ類を微小カプセルに充填した製剤を用いれば、予備的にアブラ類を微細したこととなり、胃及び腸における撹拌作用が弱くても、最終的な乳化に著しく貢献するものと考えられる。本発明者等は実際上粒径3㎜以下のカプセルを用いた場合特に効果があがることを見出した。

なお同一量の油について、その粒子の径が小さくなるにつれ、その表面積が加速度的に増加し消化され易くなることからも上記の推論は容易に理解される。

本第2発明の製剤では消化酵素を含む酵素群が併存する為にアブラ類の乳化が更に促進される結果、第1発明以上に高いバイオアベイラビリテイを示すものと考えられる。

ユビキノンはコエンチームQ（Coenzym Q，CoQ）とよばれ、ビタミンE作用をもち、植物油脂、豆類、魚肉、卵などに存在する。CoQとして表現する場合は単位イソプレノイド鎖の個数(n)をつけ$CoQ_{(n)}$とする。その化学構造式は次の通りである。



（但しn＝1～10）

$CoQ_{(n)}$はn数の多いものは大体橙黄色の結晶または粉末で、少ないものは橙黄色の液体である。水にほとんど不溶で無極性溶媒に溶ける。

一般にはCoQ_{10}（ユビデカレノン）が医薬品に用いられ、虚血性心疾患など狭心症の改善に有効な薬剤で、融点約48℃でベンゼン、クロロホルムにきわめて溶けにくく、水、メタノールには殆んど溶けない。普通硬カプセル剤、錠剤、顆粒剤として経口投与される。市販品としては、ノイキノンカプセル・錠（商品名：エーザイ）、イノキテンカプセル・顆粒（商品名：日本ケミファ）、ウデキノンカプセル（東菱薬品）他など多数あるが、いずれも粉末あるいは結晶のまゝ賦形剤に混合もしくは低沸点有機溶剤に溶解し、これを賦形剤に吸着せしめた製剤である。

次に本発明の製造法につきその概要を説明する。

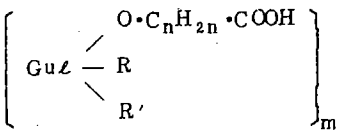
ユビデカレノンをアブラ類例えば食用油に加えて撹拌し分散せしめる。アブラ類が例えばラードの如く常温で固体の場合には、加温して液状でユビデカレノンを加えて撹拌して分散する。次に、かようにして調製した分散系を常法のソフトカプセル法やマイクロカプセル法等により カプセル化して本第1発明の製剤を製造する。

シームレスカプセルに充填するには、例えば第1図に示めすオランダ製のグローベックスマークⅡカプセル被覆機（大阪市大淀区天神橋7－1.－10天六阪急ビル　株式会社ミユチユアルトレイデイング扱GLOBEX INTERNATIONAL LIMITED製）にかけ、被覆液としてゼラチン水溶液を使用する。充填の操作を第1図によつて説明すると、先づ上記のグローベックスカプセル被覆機に上記の分散系（ユビデカレノンをアブラ類に分散した液）と加熱したゼラチンの水溶液を仕込み、脈動ポンプ(4)と〆切弁(6)をシンクロナイズ（synchronize）して、分散液を内包した球状ゼラチンカプセルを冷却油(5)中に落す。該カプセルの殻を構成するゼラチンは冷却されて固化する。カプセルは循環する油と共に篩(8)の上に運搬され、この篩で油が分離された後カプセル受器(9)に集る。なお分散系の分散媒がヘットやラードの如き固体の場合は分散系を加温して液状として上記と同じ処理をする。

なお上記の如くカプセル化する場合カプセルの素材としてはゼラチン以外の高分子物質を使用することも出来る。例えばヒドロキシプロピルメチルセローズ、プルラン、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルローズ、ポリビニールアルコール、ポリビニールピロリドン及びカゼイン、セルローズアセテートフタレート、エチ

ルセルローズ、ヒドロキシプロピルセルローズフタレート、オイドラジットE（西独ロームファーマ社製）、MPP（田辺製薬製）、AEA（三共製）等の医薬品のコーテイング被覆剤が利用出来る。

上記の如く製造された本発1発明の薬剤をそのまゝ経口投与してその効力を発揮させることも出来るが、更に消化酵素を含有する酵素群をコーテイングしその外面を腸溶コーテイングしてその効力を更に高めることが出来る。腸溶性コーテイングに使用する腸溶性物質としては一般の腸溶性物質、即ち、多酸基高分子物質が挙げられる。特に多酸基セルローズ誘導体が適している。例えば、ハイドロオキシプロピルメチルセルローズフタレート（HPMCP）、セルローズアセテートフタレート（CAP）及び一般式



（式中Guℓは$C_6H_7O_2$なるセルローズの無水グルコース単位骨格を示し、nは1～5の整数、R，R'は同じでも異なつてもよくエーテル基、エステル基又は－OH基を示す）で表わされるカルボキシアルキルセルローズ誘導体等である。

上記のエーテル基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ハイドロプロポキシ基等の如くグルコース単位骨格とエーテル結合する基を意味する。又エステル基とはホルミルオキシ基、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基等の如くグルコース単位骨格とエステル結合する基を意味する。従つて上記の一般式で表わされるカルボキシアルキルセルロース誘導体には、カルボキシエチルセルロースアセテート、カルボキシエチルヒドロキシプロピルセルローズアセテート、カルボキシメチルエチルセルローズ、カルボキシプチルエチルセルローズ、カルボキシプロピルメチルセルローズ等が含まれる。

この他腸溶性物質としては、オイドラジット（Eudragit）L又はS、メチルアクリレート・メタアクリル酸共重合体（MPM－05）等のビニル鎖で重合した遊離カルボキシ基を有する多酸基性高分子物質が用いられる。

本第2発明の製剤を製造するには、例えば上記第1発明と同様にユビデカレノンをアブラ類に分散した分散系をカプセル化したカプセルの表面に前記した如く消化酵素を含む酵素群をコーテイングするか又は該カプセルをリパーゼを含む酵素群と共に他のカプセルに充填して製剤する。上記の消化酵素を含む酵素群には、前述の通りパンクレアチンが好適である。

本第1及び第2発明に使用するアブラ類については既に述べたが、更に具体的に例示すると次の通りである。

植物油脂としてはゴマ油、菜種油、綿実油、大豆油、ツバキ油、オリーブ油、ヤシ油、パーム油。植物精油としては、キヤラウエ油、ケイ皮油、シンナモン油、スペアミント油、ペパーミント油、シソ油、ユーカリ油。動物油脂としては魚油、牛脂、豚脂、羊脂。脂質（リポイド）としては中性脂肪、リン脂質、糖脂質、ロウ、ステロイド、カロチノイド、テルペン類である。既に述べた通りこれらアブラ類の中でカルボンはユビキノンを特に良く溶解し、常温で同重量溶解する性質があるので特に好ましいアブラ類である。又カルボンを含有するペパーミント油及びスペアーミント油等の精油もユビキノンを良く溶解するので本発明に好ましいアブラ類である。更にホホバ油もユビキノンを良く溶解するので好適なアブラ類である。

次に実施例並にその実施例についての試験結果等を説明し本第1及び第2発明とその効果を具体的に明らかにする。

実施例1

CoQ_{10}（ユビデカレノン）粉末10gを精製大豆油150gとℓ-カルボン100gの混合液に溶解した。別にゼラチン100g、アラビアゴム末35gを精製水に加温しながら徐々に溶解しゼラチン溶液を調製した。以上2種類の液を第1図に示すグローベックス・マークⅡカプセル被覆機に仕込み同機によつて粒径1mmのシームレスミニカプセルを得た。このカプセル中のCoQ_{10}の含量は5重量%であつた。

実施例2

実施例1で製造したCoQ_{10}を含んだ粒径1mmの球状カプセルを核（芯物質）として遠心流動型コーチング造粒装置（フロイント産業株式会社製）を用いてバンクレアチンを仕込量に対して30重量%表面に被覆した後、更にその上に腸溶性コーチングを行なつた。この際の腸溶性コーチング液の処方はカルボキシメチルエチルセルロース（CMEC）8部、トリアセチン0.8部、塩化メチレン45.2部、エタノール46部（部は重量部を意味する。以下の記載においても同様。）で、仕込量に対してCMECを約20重量%とした。得られた製剤は局方崩壊試験法、腸溶性製剤に適合し、かつ経時的変化の少ないものであつた。この製剤のCoQ_{10}の含量は2.5重量%であつた。

実施例3

実施例1で製造したCoQ_{10}を含んだ球状カプセルに、別に遠心流動型コーチング造粒装置（フロイント産業株式会社製）を用いて約1mmの粒径に造粒したバンクレアチン球型顆粒を混合し、硬カプセルに200mg充填した。この製剤1カプセル中にはCoQ_{10}が約5mg含まれていた。

実施例4

CoQ_{10}粉末10gを精製大豆油150gとℓ-カルボン100gの混合液に溶解した。別にゼラチン45部、グリセリン5部、精製水50部を加温しながら溶解した（処方1）。更にメチルアクリレート・メタアクリル酸共重合体（MPM-05）8部を3重量%炭酸ナトリウム水溶液92部に溶解させたものを調製した（処方2）。

上記処方1と処方2の液を95対5の割（容積比）で混合したものをカプセル用基剤として平板法に従つて約0.6mmのゼラチンシートを製造した。このシートの凹みの中に先に調製したCoQ_{10}の溶液250gを注ぎ入れ、この上に別のゼラチンシートをのせわくをかけ、圧搾機にかけて径約8mmの軟カプセルを製造した。この1カプセル中にはCoQ_{10}が約10mg含まれていた。

実施例5

CoQ_{10}粉末10gをℓ-カルボン100g、精製大豆油150gの混合液に溶解した。この溶液と実施例1に使用したものと同じゼラチン水溶液を約40℃に保ちつつ、グローベックスマークⅡカプセル被覆機にかけ、粒径2.8mmの球状シームレスミニカプセルを製造した。この製剤にはCoQ_{10}が5重量%含まれていた。

以上の実施例の効力を判定する為に、これらの実施例を使用してビーグル犬にCoQ_{10}として100mg/Kg/日で5日間連続経口投与し、最終投与後の血中濃度を経時的に測定した。対照には対照1としてCoQ_{10}原末を用いた。又対照2として特開昭52-136911の実施例5に記載された方法に従い、CoQ_{10} 3gとヒドロキシプロピルセルロース（HPC）3gをエタノール30mℓに溶解し、これを乳糖94gに吸着させ、次いで20メッシュのスクリーンで造粒し50℃で3時間乾燥したものを使用した。結果を次の第1表及び第2図に示した。

第　1　表

最終投与後の経過時間（hr）

に対するCoQ_{10}の血中濃度

（$\mu g/ml$）

経過時間	0	2	4	6	8	12	24
実施例1	0.964	1.982	3.899	3.521	2.912	2.625	1.918
実施例2	0.811	2.541	4.695	4.502	4.201	3.917	3.042
実施例3	0.971	2.802	4.561	4.290	4.111	3.853	2.984
実施例4	0.955	1.592	3.202	3.091	2.176	1.502	1.031
実施例5	0.969	1.804	3.651	3.401	2.633	2.409	1.657
対照1	0.305	0.494	0.471	0.435	0.419	0.475	0.291
対照2	0.998	1.126	2.156	2.090	0.881	0.750	0.800

実施例6

CoQ_9粉末10gを精製綿実油200gと精製ケイ皮油50gに溶解した。この溶液及び実施例1に使用したものと同じゼラチン水溶液を約40℃に保ちつつ、グローベックス・マークⅡカプセル被覆機にかけ、粒径2.0㎜の球状シームレスミニカプセルを製造した。このカプセルにはCoQ_9が約5重量%含まれていた。

実施例7

CoQ_{10}粉末10gを精製ホホバ油100gと精製ゴマ油150gに溶解した。この溶液及び実施例1に使用したものと同じゼラチン水溶液を約40℃に保ちつつ、グローベックス・マークⅡカプセル被覆機にかけ、粒径1.5㎜の球状シームレスミニカプセルを製造した。このカプセルにはCoQ_{10}が約5重量%含まれていた。更にこのCoQ_{10}を含む球状シームレスカプセルに実施例3で製造したバンクレアチン顆粒を混合し、硬カプセルにその200mgを充填した。この1カプセル中にはCoQ_{10}は約5mg含まれていた。

第2図の血中濃度曲線から明らかな通り本発明の実施例群が対照よりAUC（血中濃度曲線下面積）が大なることが認められる。また、実施例群の中においても、後に示す第2表に示すAUCで、粒径の異なる実施例1（粒径1㎜）と実施例4（粒径約8㎜）において約1.5倍の差が認められた。また、実施例5（粒径2.8㎜）と実施例4においても約1.4倍の差が認められた。実施例1と実施例5の間にはAUCに有意差は認められない。

実施例群の1，4及び5は同一処方を用いた、異る粒径の製剤についてのCoQ_{10}の吸収試験である。従つてこれらの間の有意な差はカプセルの粒径及び同一体積における表面積の差が吸収の良否に関与したものと考えられる。

従来よりのソフトカプセルの製法である平板法やロータリー法では、型の出来る実用範囲より、通常7～8㎜位の粒径のものが多く、従つて製品も殆んどがこの大きさのものであつた。実施例に明記した通り、滴下法であるシームレスカプセル法や近年発達して来たマイクロカプセル法を利用する事により粒径3㎜以下のカプセルも容易につくることが出来る。

次に、実施例の1及び2，3においてその血中濃度曲線から明らかな様に有意な差が認められる。またAUCにおいても実施例1と実施例2で第2表に示す様に約1.4倍の差が認められる。

実施例1と実施例2との有意差は酵素群の添加の有無によりもたらされるものであり、これは酵素群が腸管内においてCoQ_{10}の吸収を促進する作用がある結果と考えられる。

第　2　表

血中濃度曲線下面積

AUC

実施例1	122.2
実施例2	173.4
実施例3	171.7
実施例4	82.8
実施例5	113.2
対照1	19.5
対照2	49.8

4. 図面の簡単な説明

第1図はグローベックスマークⅡカプセル被覆機を使用しシームレスミニカプセルを製造する説明図である。

1…充填物（液体）

2…ゼラチン溶液　　2'…自動調節弁

3…ゼラチン溶液　　4…脈動ポンプ

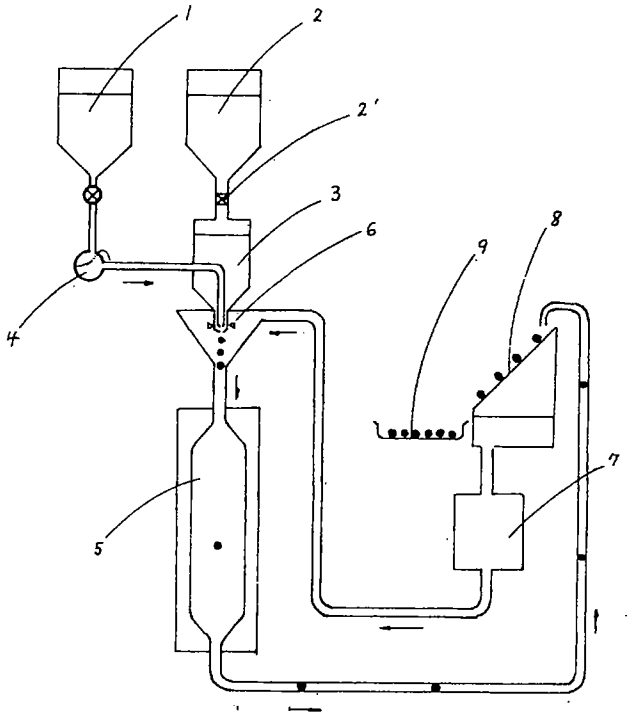
5…冷却油　　6…〆切弁

7…冷却装置、沪過器及びポンプ

8…篩　　9…カプセル受器

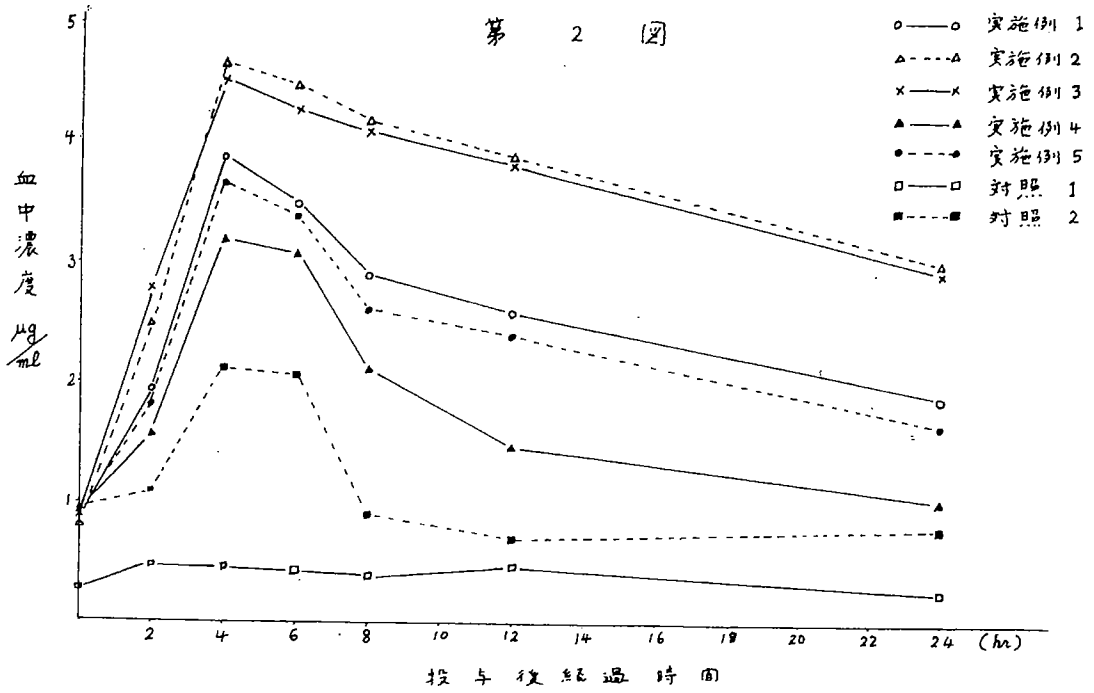
第2図は実施例1～5及び対照1～2をビーグル犬に投与したあとのCoQ_{10}の血中濃度の経過を示すグラフである。

第1図



代理人　弁理士　堀　正雄

第2図



第1頁の続き

⑫発明者 須藤恵美子
東京都新宿区高田馬場2丁目14番2号フロイント産業株式会社内
⑫発明者 辻野拓一
東京都新宿区高田馬場2丁目14番2号フロイント産業株式会社内

手続補正書（自発）

昭和56年1月15日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示
昭和55年特許願第118135号
2. 発明の名称
吸収改善ユビキノン製剤
3. 補正をする者
事件との関係 特許出願人
東京都新宿区高田馬場2-14-2
フロイント産業株式会社
4. 代理人 〒164
東京都中野区中央5-9-11
(7353) 弁理士 堀 正雄
電話 03-381-0496
5. 補正の対象
明細書の「発明の詳細な説明」
6. 補正の内容
(1) 明細書第2頁4～5行目の「粒径3mm以下の」を削除する。
(2) 同第18頁9行目の「更にホホバ油も」を「更にスクアレン、スクアラン及びホホバ油も」と補正する。
(3) 同第21頁7行目の「2509」を「250mg」と補正する。

手続補正書（自発）

昭和56年4月30日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示
昭和55年特許願第118135号
2. 発明の名称 吸収改善ユビキノン製剤
3. 補正をする者
事件との関係 特許出願人
東京都新宿区高田馬場2-14-2
フロイント産業株式会社
4. 代理人 〒164
東京都中野区中央5-9-11
(7353) 弁理士 堀 正雄
電話 03-381-0496
5. 補正の対象
明細書及び図面

6. 補正の内容

「特許請求の範囲」を別紙の通り補正する。

「発明の詳細な説明」については次の通り補正する。

(1) 明細書第2頁4～5行目の

「これをカプセルに充填して･･･」を

「これを粒径3㎜以下のカプセルに充填して･･･」と補正する（註：この補正は昭和56年1月15日付の同じ個所の補正を出願時の姿に戻すものである）。

(2) 明細書第6頁5～6行目の

「血中濃度曲線下面積（AUC）の大きな、新規の･･･」を

「血中濃度曲線下面積（AUC）の大きな且リンパ管吸収のよい、新規の･･･」と補正する。

(3) 明細書第7頁5行目の

「と考えられている。」を

「と考えられている。なお、リンパ管への吸収は消化管より移行して行われると言われている。薬剤がリンパ管に移行すると、血中に移行したものと異なり、門脈を経由して肝臓に送られることがないので肝臓で代謝を受けることがなく有利である。」と補正する。

(4) 明細書第10頁10行目の

「場合本第1発明の」を削除する。

(5) 明細書第13頁12～13行目の

「常法のソフトカプセル法や」を

「次に述べるシームレスカプセル法や通常の」と補正する。

(6) 明細書第20頁14行目の「実施例4」を

「比較例1」と補正する。

(7) 明細書第21頁12行目の「実施例5」を

「実施例4」と補正する。

(8) 明細書第23頁の第1表の最左欄の

「実施例4」を「比較例1」と補正する。

(9) 同じ第1表最左欄の「実施例5」を

「実施例4」と補正する。

(10) 明細書第23頁の下から8行目の

「実施例6」を「実施例5」と補正する。

(11) 明細書第24頁1行目の「実施例7」を

「実施例6」と補正する。

(12) 明細書第24頁19行目の「実施例4」を

「比較例1」と補正する。

(13) 明細書第24頁20行目の「実施例5」を

「実施例4」と補正する。

(14) 明細書第25頁1行目の「実施例4」を

「比較例1」と補正する。又同2行目の

「実施例5」を「実施例4」と補正する。

(15) 明細書第25頁4行目の

「実施例群の1，4及び5は･･･」を

「実施例の1，4及び比較例1は･･･」

と補正する。

(16) 明細書第26頁の第2表における左欄の

「実施例4」を「比較例1」と補正する。

(17) 同じく第2表における左欄の

「実施例5」を「実施例4」と補正する。

「図面の簡単な説明」について次の通り補正する。

明細書第27頁5行目の「実施例1～5及び」を「実施例1～4、比較例1及び」と補正する。

図面については第2図を別紙の図面の通り補正する。

特許請求の範囲

1 ユビキノンをアブラ頑に分散せしめこれを粒径3mm以下にカプセル化してなる吸収改善ユビキノン製剤。

2 ユビキノンをアブラ頑に分散せしめこれをカプセル化したものと消化酵素を含有する酵素群とを各製剤単位に組込みてなる吸収改善ユビキノン製剤

第 2 図